Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Review Open Access

Efectele adverse ale utilizării îndelungate a inhibitorilor pompei de protoni

Corina Șcerbatiuc-Condur, Viorel Istrate, Sergiu Ungureanu
Catedra Chirurgie nr. 4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Abstract. Side effects of prolonged use of proton pump inhibitors. Proton pump inhibitors (IPP) are among the most intensely prescribed drugs. Their real use is probably more common than estimated one, due to the increase in the number of IPP available without a prescription. One of the reasons for the continuous increase in the use of IPP is the empirical prescription, regardless of the cause of the pathology. The risk of adverse reactions should not serve as a reason to limit treatment in patients with justified indications and should not lead to premature cessation. Treatment with IPP for long periods is associated with increased risk of infections, renal lesions, vitamins and minerals, gastric polyps and even gastric cancer. The special attention paid to the prolonged administration of the IPP is argued due to the hyperbolization of indications, doses and duration of treatment. Although existing mechanisms and explanations of the long -term adverse effects of the IPP, there are no certain data demonstrating the association with this type of medication, the most common benefit being considered superior.

Key-words: proton pump inhibitor; side effects, prolonged use, complications

Introducere. Inhibitorii pompei de protoni (IPP) sunt printre cele mai intens prescrise medicamente. Utilizarea lor reală este probabil mult mai frecventă decât cea estimată, din considerentul creșterii numărului de IPP disponibile fără prescripție medicală. Actualmente, din datele literaturii de profil, utilizarea IPP este hiperbolizată, cu prescriere nejustificată în 25%-70%, costurile anuale fiind estimate la 25 milioane USD la nivel global [1, 2, 3]. Utilizate în doze și termeni acceptabili, IPP sunt considerate a fi eficiente și bine tolerate, cu efecte secundare rare și neînsemnate, dar utilizarea tot mai frecventă în ultimele două decenii, pentru perioade îndelungate, a făcut necesară studierea potențialelor complicații [4, 5]. Riscul de apariție al reacțiilor adverse nu ar trebui să servească drept motiv pentru limitarea tratamentului la pacienții cu indicații justificate și nu trebuie să conducă la sistarea prematură a acestora. Cea mai eficientă metodă de utilizare sigură este evaluarea critică a indicațiilor și reconsiderarea tratamentului în cazurile de utilizare prelungită [6].

Unul dintre motivele pentru continua creștere a utilizării de IPP este prescrierea empirică, indiferent de cauza patologiei, IPP fiind utilizate ca metodă de evaluare a simptomelor gastrointestinale superioare și determinarea relației acestora cu secreția, răspunsul pozitiv la tratament fiind constatat definitoriu [6]. Tratamentul cu IPP pentru perioade lungi este asociat cu risc crescut de infecții, leziuni renale, malabsorții de vitamine și minerale, deși acest aspect este

Corresponding author: : Șcerbatiuc-Condur Corina e-mail: corina.scerbatiuc@usmf.md
Received: April 20, 2023; **Accepted:** May 28, 2023; **Published** June 30,2023
Citation: **Șcerbatiuc-Condur Corina, Istrate V., Ungureanu S.: Side effects of prolonged use of proton pump inhibitors.** Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2023; 19 (2): 128 - 135 . [Article in Romanian]. DOI: 10.7438/JSURG.2023.02.04
Copyright: 2023© : Șcerbatiuc-Condur Corina et al.. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

studiat, fiind obținute rezultate contradictorii (Fig. 1) [5, 7].

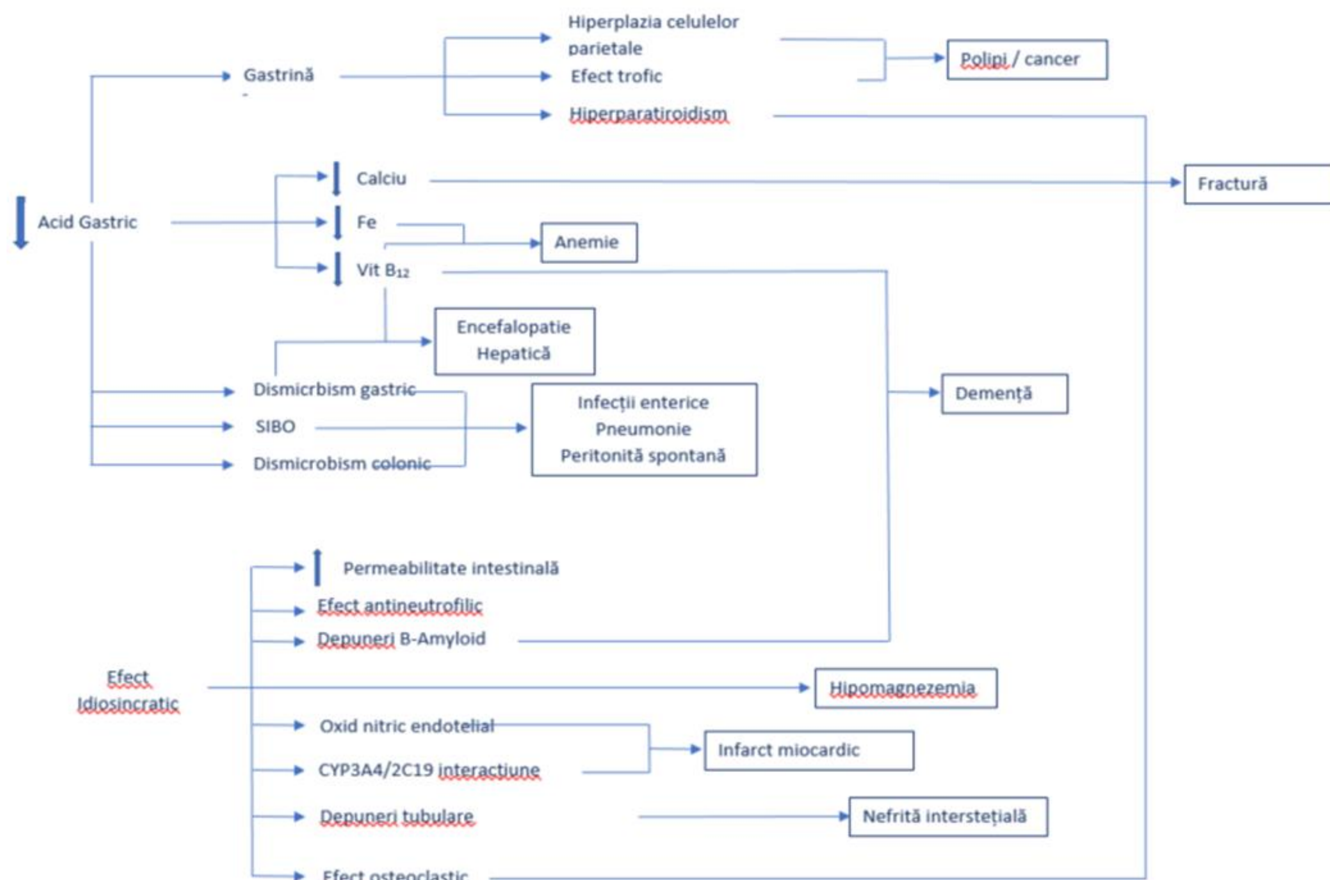


Fig. 1. Efectele secundare și mecanismele posibile ale tratamentului pe termen lung cu IPP [7]

Infecțiile. Riscul crescut de apariție a infecțiilor, cât și recurența lor la pacienții supuși tratamentului cu IPP este intens dezbătut în literatura de profil. Conform datelor disponibile actualmente în literatura de specialitate, este stabilită o interrelație între utilizarea agenților antiacizi și riscul crescut de dezvoltare a unei infecții enterice [5,8,9]. Cel mai des evocat agent cauzator este *Clostridium difficile* (CD), iar cel mai des stabilit diagnostic infecțios în acest grup de pacienți este pneumonia. Mecanismul fiziopatologic care ar elucida legătura dintre acestea nu este pe deplin elucidat, fiind evocate câteva mecanisme posibile de evoluției a infecției la pacienții supuși tratamentului prelungit cu IPP. Cauzele etiologice discutate în literatura de profil sunt următoarele: (1) reducerea secreției gastrice, fapt care duce la migrarea facilă a microorganismelor spre intestin, (2) efectul antineutrofilic și (3) creșterea permeabilității intestinale, care favorizează translocarea bacteriană [7].

Conform datelor publicate de către Kwok și coaut. (2014), în urma analizei efectuate asupra 39 de studii referitor la tratamentul îndelungat cu IPP, este demonstrată asociația cu riscul elevat de apariție a infecției cu CD, dar și recurenței acesteia, comparativ cu pacienții ce nu folosesc IPP, în special în cazul combinării

cu tratament antibacterian [9]. Această constatare vine să confirme mecanismul evocat mai sus, inhibarea secreției gastrice fiind elementul determinant, din considerentul viabilității formelor vegetative ale CD, care în normă sunt distruse în mediul acid gastric [10]. Dereglările microbiotei intestinale sunt caracteristice pacienților supuși tratamentului prelungit cu IPP, fapt cauzat de reducerea acidității gastrice, respectiv a barierei gastrice pentru infecțiilor enterice, nu doar cu CD [11, 12, 13].

Pneumonia. Lambert AA și coaut. (2015), în analiza sistematică efectuată pe 33 de studii, au demonstrat creșterea de 1,5 ori a riscului de dezvoltare a pneumoniei comunitare la pacienții cu tratament îndelungat cu IPP comparativ cu non-utilizatori [14]. Analiza dată, pe lângă determinarea sporirii riscului de dezvoltare a unei pneumonii a demonstrat și creșterea de 1,6 ori a ratei de spitalizări și a recurenței [14]. Au fost propuse câteva mecanisme patogenetice care ar explica această legătura: (1) favorizarea colonizării tractului digestiv superior cu ulterioara migrare în organele respiratorii prin aspirație, (2) dezvoltarea dismicrobismului, (3) permeabilitatea intestinală permite translocarea bacteriană în circulația sangvină, ce poate duce la disfuncții imune și apariția infecțiilor [7, 15, 16]. Conform afirmației lui Chey WD și coaut. (2009) riscul de dezvoltare a pneumoniei comunitare este mai ridicat în prima lună de tratament cu IPP, în această perioadă fluxul aero-digestiv al microbiomului afectat este major [17]. Această afirmație este confirmată de literatura de specialitate și de studiul lui Giuliano C. și coaut. (2012), care confirmă riscul sporit de dezvoltarea a unei infecții respiratorii în prima perioadă a tratamentului, în special în dozele mari de IPP [18]. Apariția afecțiunilor respiratorii este invocată și drept rezultat al patologiei pentru care este indicat tratamentul cu IPP, specific fiind boala de reflux gastroesofagian, care este un factor favorizant infecțiilor respiratorii [4].

Leziunile renale. Omeprazolul este preparatul din grupa IPP care are cel mai îndelungat istoric de utilizare clinică, dar și primul raport referitor la leziunea renală asociată administrării [19]. Pe parcursul utilizării și generațiilor ulterioare de IPP, cele mai multe cazuri de afectare renală raportate sunt asociate lansoprazolului și dexlansoprazolului [20, 21]. Nochaiwong S. Și coaut. (2018) în review-ul publicat, care implică 2,6 milioane de participanți, au demonstrat că utilizatorii de IPP au un risc net elevat de dezvoltare a nefritei interstițiale acute, leziunilor renale acute și dezvoltarea bolii renale cronice, comparativ cu non-utilizatorii [22]. Mecanismul de substrat al leziunilor renale nu este pe deplin elucidat. Studiile existente induc câteva ipoteze: (1) inducerea unui răspuns imun celular mediat, posibil idiosincrazie, care nu depinde de doză [23-25], (2) afectarea funcției endoteliale și accelerarea senescenței, cu creșterea stresului oxidativ celular, disfuncție endotelială și dereglări vasculare cu rol în evoluția patologiei renale [26], (3) hipomagnezemia indusă de IPP este factor favorizant al disfuncției și inflamației endoteliale [27], (4) Lazarus B. și coaut. (2016) au demonstrat doza ca un factor de risc independent, administrarea a dublei doze/zi fiind asociată unui risc mai mare [28].

De menționat faptul că la 30-70% dintre pacienții raportați cu leziuni acute renale nu a fost stabilită o recuperare completă după sistarea tratamentului cu IPP [25].

Malabsorbția și complicațiile asociate. Ciancobalamina are un rol important în metabolismul celular și mitocondrial și sinteza de ADN, fiind material plastic important în actul de mielinizare, insuficiența acesteia fiind cauza

a importante simptome neurologice, anemie megaloblastică [7]. Lopes da Silva S. Și coaut. (2014), în meta analiza efectuată, au constatat nivele evident scăzute de nutrienți și vitamine, în special B_{12} , la pacienții diagnosticați cu boala Alzheimer [29]. Respectiv poate fi realizată o asociere între IPP pentru perioade prelungite și riscul de dezvolta boala Alzheimer.

Insuficiența de vitamina B_{12} constată la pacienții tratați cu IPP pentru perioade lungi, are invocate două mecanisme: (1) hiposecreția gastrică, respectiv cantități scăzute de gastrină, pepsinogen și factor intrinsec [30], (2) hipoclorhidria indusă de tratament are drept consecință creșterea necontrolată a bacteriilor și utilizarea vitaminei B_{12} pentru metabolismul acestora [31]. Pentru evitarea apariției deficienței de ciancobalamină se recomandă terapie de substituție, care s-a dovedit a fi utilă și testarea periodică a nivelurilor serice, cu predilecție la populația în etate [7].

Acidul gastric facilitează absorbția fierului non-hem prin eliberarea fierului din alimente și solubilizarea sărurilor de fier, permițând astfel conversia fierul falimentar la forma cea mai ușor absorbabilă, care este apoi importată în enterociți prin intermediul transportorului de metal di valent. Într-un studiu control publicat în 2017, în care 77 046 de pacienți cu eficiență primară de fier au fost comparați cu un grup control de 389 314 pacienți, utilizarea IPP, în rândul pacienților fără factori de risc cunoscuți pentru deficit de fier, a fost asociată cu un risc ulterior crescut de deficit de fier [32]. Acest aspect rămâne a fi controversat și necesită a fi elucidat în continuare, existând studii rezultatele cărora neagă acest fapt [33].

Pentru prima dată asocierea dintre utilizarea îndelungată a IPP și hipomagneziemie a fost descrisă în 2006 de către Epstein M. și coaut. [34]. Mecanismul de apariție nu este cunoscut, fiind doar presupusă malabsorbția magneziului, care în comun cu pierderile renale duc la deficiență în cazul persoanelor susceptibile. O altă ipoteză privind acest aspect este micșorarea de către IPP a activității proteinei TRPM6 (proteină de la nivelul enterocitului care reglează absorbția de Mg_2) și drept rezultat la scăderea ratei de absorbție [35]. Gommers LMM și coaut. (2019) au stabilit că și efectul asupra microbiomului intestinal prin proliferarea masivă indusă de IPP duce la micșorarea nivelul de asimiliarea a Mg, ceia ce reprezintă o altă ipoteză etiologică [36].

La fel în 2006 pentru prima dată a fost determinată relația dintre IPP și deficitul de Ca, cât și riscul crescut de fracturi femurale la acești pacienți, comparativ cu grupul control [37]. În pofida numeroaselor studii și metaanalize efectuate, mecanismul nu a fost elucidat, fiind doar cert faptul că omperazolul, în particular, scade semnificativa rata de absorbție a Ca, în special la femeile în etate [7].

IPP și carcinogeneza gastrică. Una dintre cele mai plauzibile ipoteze referitor la cauza dezvoltării cancerului în cazul utilizării prelungite de IPP este medierea prin intermediul hipergastrinemiei din contul reducției secreției gastrice. Aciditatea redusă este mecanismul trigger de proliferare a celulelor enterocromafine (ECL), care exprimă receptorii target pentru gastrina din celulele oxintice și duc la formarea tumorilor neuroendocrine [38]. Feedback-ul negativ mediat de somatostatină este inhibat din cauza hipoclorhidriei gastrice induse de utilizarea îndelungată de IPP, fapt care duce la hipergastrinemie și hiperplazie a mucoasei gastrice sau a celulelor ECL [38]. O altă ipoteză viabilă este efectul trofic al gastrinei asupra mucoasei oxintice și celulelor ECL în condițiile de hipergastrinemie [39].

Nu există dovezi clare de corelație cauzală și semnificativă între leziunile gastrice pre-neoplazice și neoplazice și utilizarea pe termen lung a IPP. Cu toate acestea, deoarece mai multe studii au sugerat o posibilă corelație între utilizarea pe termen lung a IPP și factorii de risc pentru cancer gastric, în special la subiecții cu infecție anterioară sau activă cu H. pylori și/sau leziuni precanceroase gastrice (atrofie gastrică sau metaplazie intestinală), în acest context, tratamentul de eradicare a infecției cu H. pylori trebuie recomandat și indicațiile pentru tratamentul pe termen lung cu IPP trebuie evaluate cu atenție [7].

Polipii gastrici. Polipii glandulari sunt actualmente zona de interes în studiul efectelor adverse în urma utilizării îndelungate a IPP, aceștea fiind raportați drept cel mai frecvent tip de polipi (Fig. 2) [40].

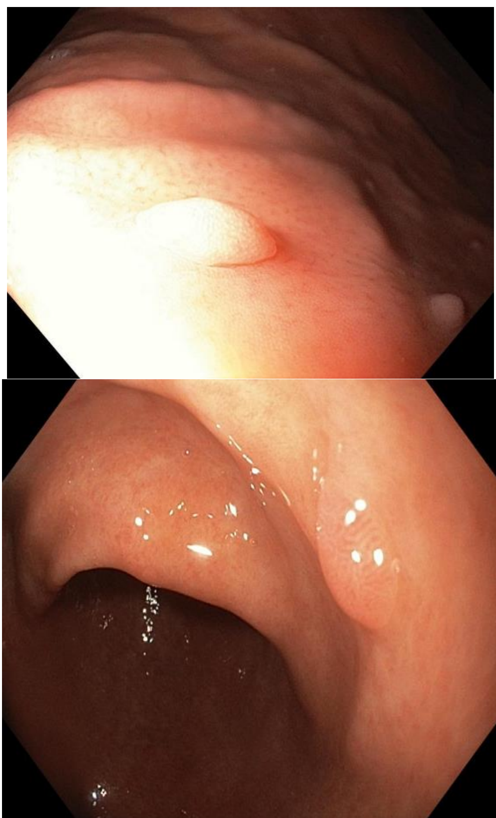


Fig. 2 a) Multiple leziuni polipoide diminutive (2-4 mm) ale mucoasei gastrice, după tratament îndelungat cu IPP. Aspect sesil și sesil-pediculat, foveole gastrice mărite, aranjament ordonat, capilare uniforme, delimitare foveolară neclară; b) fragment de mucoasă gastrică ce prezintă mucoasă de tip corporeal cu foveole gastrice scurte, lumen îngust, acoperite de epiteliu unistratificat columnar non displazic. În lamina conjunctiva propria se atestă hiperplazie cu aglomerare de glande oxintice tapetate cu epiteliu unistratificat columnar non-displazic. Interstițial focar de vase sangvine congestionate unice, infiltrat limfocitar cronic (histofotografii).

Hipergastrinemia secundară utilizării cronice de IPP poate duce la proliferarea celulelor parietale și hiperplazie. Terapia acidosupresivă îndelungată induce obtsrucția canaliculilor celulari cu acidclorhidric, hipertrofie citoplasmatică și protruzie celulară apicală. Presiunea intraglandulară crescută duce la dilatare cistică, astfel mecanismul de geneză a polipilor glandulari este dublu: proliferarea celulară și ocluzia fluxului secretor de la nivelul glandelor, ambele relaționate utilizării de IPP [40-43]. Martin CF și coaut. (2016) afirmă că pacienți supuși tratamentului cu IPP prezintă un risc de peste 2 ori mai mare de a dezvolta polipi glandulari [44]. În aceeași metaaaliză este vehiculat termenul de utlizare necesar pentru a dezvolta acest tip de reacție adversă – 6-12 luni. Un moment adițional de menționat este rata scăzută de prezență a infecției cu Helictobacter pylori la pacienții cu polipi glandulari, fiind invocat mecanismul de degradare a mucusului de către proteaza bacteriană, ceia ce faciliteaza fluxul glandular, respectiv scade șansele de dezvltare a polipilor [44].

Concluzii. Actualmente inhibitorii pompei de protoni sunt unele dintre dele mai frecvent prescrise și utilizate preparate la nivel mondial. Este argumentată atenția specială acordată admnistrării prolongate ale IPP din considerentul hiperbolizării indicațiilor, dozelor și duratei tratamentului. Deși existente mecanisme și explicații ale efectelor adverse pe termen lung al IPP, nu sunt date certe care demonstrează asocierea anume cu acest tip de medicație, cel mai frecvent beneficiul fiind considerat superior. Luând în considerație vastitatea consecințelor posibile este necesar de a evalua critic indicațiile pentru tratament cu IPP, în particular la populația în etate și persoanele susceptibile. Administrearea de lungă durată prevede testarea periodică a nivelurilor de Fe, Ca, B_{12} și Mg dar și evaluarea funcției renale pentru a evidenția riscurile și corija potențialele deficiențe.

CONFLICT DE INTERESE

Autorul declară că nu sunt conflicte de interese

Bibliografie

1. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. Am J Gastroenterol. 2000;95(11):3118-22
2. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. Postgrad Med J. 2007;83(975):66-8
3. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, Gangarosa LM, Ringel Y, Thiny MT, Russo MW, Sandler RS. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. Am J Gastroenterol. 2006;101(9):2128-38
4. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, Bazzoli F. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32(7):1295-1302.
5. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. Ther Adv Drug Saf. 2018
6. Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;123(2):114-121
7. Castellana C, Pecere S, Furnari M, Telese A, Matteo MV, Haidry R, Eusebi LH. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. Pol Arch Intern Med. 2021 29;131(6):541-549
8. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 974–984
9. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1011–1019
10. Jump RL, Pultz MJ, Donskey CJ. Vegetative Clostridium difficile survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and C. difficile-associated diarrhea? Antimicrob Agents Chemother. 200751(8):2883-7.
11. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, Tigchelaar EF, Jankipersadsing SA, Cenit MC, Harmsen HJ, Dijkstra G, Franke L, Xavier RJ, Jonkers D, Wijmenga C, Weersma RK, Zhernakova A. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. Gut. 2016;65(5):740-8
12. Seto CT, Jeraldo P, Orenstein R, Chia N, DiBaise JK. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for Clostridium

difficile susceptibility. Microbiome. 2014;2:42.

13. Williams C, McColl KE. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(1):3–10
14. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(6):e0128004
15. Altman KW, Haines GK 3rd, Hammer ND, Radosevich JA. The H+/K+-ATPase (proton) pump is expressed in human laryngeal submucosal glands. *The Laryngoscope*. 2003;113(11):1927–30
16. Fohl AL, Regal RE. Proton pump inhibitor-associated pneumonia: Not a breath of fresh air after all? *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2011;2(3):17–26
17. Chey WD, Mody RR, Wu EQ, Chen L, Kothari S, Persson B, et al. Treatment patterns and symptom control in patients with GERD: US community-based survey. *Current medical research and opinion*. 2009;25(8):1869–78
18. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert review of clinical pharmacology*. 2012;5(3):337–44
19. Christensen, P. B., Albertsen, K. E. & Jensen, P. Renal failure afer omeprazole. Lancet 341, 55 (1993).
20. Welch, H. K., Kellum, J. A. & Kane-Gill, S. L. Drug-associated acute kidney injury identifed in the united states food and drug administration adverse event reporting system database. Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Terapy 38, 785–793 (2018)
21. Wu B, Li D, Xu T, Luo M, He Z, Li Y. Proton pump inhibitors associated acute kidney injury and chronic kidney disease: data mining of US FDA adverse event reporting system. Sci Rep. 2021 11;11(1):3690
22. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, Chongruksut W, Thavorn K. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(2):331-342
23. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. J Nephrol 2016; 29: 611–616
24. Berney-Meyer L, Hung N, Slatter T et al. Omeprazole-induced acute interstitial nephritis: a possible Th1–Th17-mediated injury? Nephrology (Carlton) 2014; 19: 359–365
25. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. Kidney Int 2010; 77: 956–961
26. Yepuri G, Sukhovershin R, Nazari-Shafti TZ, Petrascheck M, Ghebre YT, Cooke JP. Proton Pump Inhibitors Accelerate Endothelial Senescence. Circ Res. 2016;118(12):e36-42
27. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, Erlanson DA, Slaviero A, Shah NH, Leiper J, Cooke JP. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. Circulation. 2013;128(8):845-53
28. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. 2016;176(2):238-46
29. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, Sijben J, Groenendijk M, Stijnen T. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. Alzheimers Dement. 2014;10(4):485-502
30. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. Annu Rev Nutr. 1999;19:357-77
31. Pavlov CS, Damulin IV, Shulpekova YO, Andreev EA. Neurological disorders

in vitamin B12 deficiency. Ter Arkh. 2019;91(4):122-129

32. Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. Curr Opin Gastroenterol. 2017;33(6):430-438
33. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, Serrano J, Yu F, Gibril F, Jensen RT. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. Aliment Pharmacol Ther. 1998;12(1):83-98
34. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006;355:1834–6
35. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, Susantitaphong P. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. Medicine (Baltimore). 2019;98(44):e17788
36. Gommers LMM, Ederveen THA, van der Wijst J, Overmars-Bos C, Kortman GAM, Boekhorst J, Bindels RJM, de Baaij JHF, Hoenderop JGJ. Low gut microbiota diversity and dietary magnesium intake are associated with the development of PPI-induced hypomagnesemia. FASEB J. 2019;33(10):11235-11246
37. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA. 2006;296(24):2947-53
38. Joo MK, Park JJ, Chun HJ. Proton pump inhibitor: The dual role in gastric cancer. World J Gastroenterol. 2019;25(17):2058-2070
39. Fossmark R, Rao S, Mjønes P, Munkvold B, Flatberg A, Varro A, Thommesen L, Nørsett KG. PAI-1 deficiency increases the trophic effects of hypergastrinemia in the gastric corpus mucosa. Peptides 2016; 79: 83-94
40. Cao H, Wang B, Zhang Z, Zhang H, Qu R. Distribution trends of gastric polyps: An endoscopy database analysis of 24 121 northern Chinese patients. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27:1175-80.
41. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, Jong SD, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:1341-8.
42. Masaoka T, Suzuki H, Hibi T. Pleotropic Effects of Proton Pump Inhibitors Guest Editor: Yuji Naito Gastric Epithelial Cell Modality and Proton Pump Inhibitor. J Clin Biochem Nutr. 2008;42:191-6.
43. Rubio CA. Plugs clog the glandular outlets in fundic gland polyps. Int J Clin Exp Pathol. 2010;3:69-74.
44. Martin FC, Chenevix-Trench G, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Nov;44(9):915-925.